

РОЛЬ СЕЛЕНА В СТИМУЛЯЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУНИТЕТА

Тухтаназарова Ш. И.

доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии СамГМУ

Маллаходжаев А. А.

студент четвертого курса факультета медицинской педагогики СамГМУ

Нурмурадов И. И.

студент второго курса стоматологического факультета СамГМУ

Аннотация

Селен является важным микроэлементом для регуляции иммунных функций посредством редокс-регулирующей активности селенопротеинов (например, глутатионпероксидазы), защищая иммунные клетки от окислительного стресса. Однако при раке селен оказывает бимодальное биологическое действие в зависимости от концентрации. В пищевых низких дозах селен, в зависимости от его формы, может действовать как антиоксидант, защищая от окислительного стресса, поддерживая рост и развитие клеток, таким образом, играет химиопрофилактическую роль; в то время как в более высоких фармакологических дозах селен действует как прооксидант, вызывая окислительно-восстановительные реакции и гибель клеток. На сегодняшний день было проведено множество исследований преимуществ потребления селена в снижении риска заболеваемости раком на уровне питания, что указывает на то, что селен, вероятно, действует как иммуностимулятор и участвует в высвобождении провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма; в то время как в меньшем количестве исследований изучалось влияние больших фармакологических доз селена на иммунитет к раку. Таким образом, в этом обзоре систематически анализируются современные знания о том, как селен стимулирует иммунную систему против рака и закладываются основы для будущих исследований. Такие знания могут быть многообещающими в разработке комбинированной терапии с соединениями на основе селена и других методов, таких как иммунотерапия, для снижения побочных эффектов и повышения эффективности лечения.

Ключевые слова: рак; иммунитет; иммуносупрессия; иммунная система; лимфоцит; селен

Введение: Влияние Se на злокачественную трансформацию, рост и прогрессирование опухоли зависит от концентрации/дозы и химической формы соединений селена. Три формы соединения Se наиболее важные для профилактики рака: селенит натрия (Na_2SeO_3), L-селенометионин ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Se}$) и Se-метилселеноцистеин различаются путями метаболизма и по эффективности в снижении риска развития рака. Например, L-селенометионин усваивается лучше, чем селенит натрия. Однако селенит более цитотоксичен по сравнению с Se-метилселеноцистеином и селенометионином.

Имеющиеся данные свидетельствуют о химиопрофилактической роли селена в риске и заболеваемости раком.

На уровне питания, определяемом как количество, достаточное для синтеза селенопротеинов, Se действует как антиоксидант и играет химиопрофилактическую роль против рака за счет удаления активных форм кислорода (АФК); тем самым предотвращая повреждение ДНК и возникновение мутаций.

Влияние Se-статуса на рак изучалось в нескольких клинических испытаниях и эпидемиологических исследованиях на людях, что свидетельствует о благотворном влиянии более высокого Se-статуса на предотвращение рецидива рака легких и пациентов с различными типами рака.

Кроме того, исследование пищевой профилактики рака показало, что дрожжи, обогащенные Se, снижают заболеваемость и смертность от колоректального рака, рака простаты и легких.

Недавнее интервенционное исследование на людях с участием более 300 пациентов с раком легкого показало, что уровень селена в сыворотке выше 69 мкг/л в значительной степени связан с улучшением общей выживаемости. Напротив, фармакологические дозы либо окислительно-восстановительных соединений Se (например, селенита), либо окислительно-восстановительных метаболитов Se (например, селенида) реагируют с тиолами и кислородом, вызывая окислительный стресс, т. е. фармакологические дозы Se играют прооксидантную роль в борьбе с раком. Например, мы показали, что лекарственно-устойчивые злокачественные клетки (например, клетки рака легких) более чувствительны к фармакологическим дозам селенита по сравнению с нормальными клетками.

Предлагаемый механизм включает воздействие на резистентный фенотип, включающий повышенный уровень тиолов, индукцию окислительно-восстановительных ферментов, более высокую скорость метаболизма и индукцию способности метаболизировать и выводить ксенобиотики (например, цитостатические препараты).

Эти механизмы включают мембранные насосы, такие как суперсемейство белков множественной лекарственной устойчивости (MRP), система H^+ -цистин/глутаматный антипортер и высокие внутриклеточные уровни глутатиона, то есть MRP и система антипортеров H^+ ускоряют поглощение Se, что приводит к более высокому накоплению Se в злокачественных клетках по сравнению с нормальными клетками. Более высокие уровни глутатиона и внутриклеточных тиолов, наряду с более высокой скоростью метаболизма и снабжением кислородом в микроокружении опухоли (TME), облегчают окислительно-восстановительные циклы между селенидом или монометилселенолом, кислородом и тиолами, что приводит к нестехиометрическому окислительному стрессу в опухолевых клетках.

В целом Se имеет огромный потенциал для использования в качестве химиотерапевтического средства против рака, но до сих пор было проведено лишь несколько клинических испытаний для оценки фармакологического действия Se при раке.

Селен и иммунная система

Считается, что иммуномодулирующие эффекты селена в основном связаны с разнообразной активностью селенопротеинов, особенно их ролью в окислительно-восстановительном гомеостазе.

Предполагается, что антиоксидантное действие селена опосредовано главным образом селенопротеинами, использующими остатки селеноцистеина (U) для катализа окислительно-восстановительных реакций в клетке, крови и кишечнике. Например, было показано, что селенофильные раковые клетки (например, клетки рака молочной железы) имеют более высокие уровни селенопротеинов, защищающих их от ферроптоза. На сегодняшний день у человека охарактеризовано 25 генов, кодирующих селенопротеины. Селенопротеиновые ферменты, такие как глутатионпероксидазы (GPxs) 1–4 и 6, тиоредоксинредуктазы (TXNRD) 1–3, метионин-R-сульфоксидредуктаза B1 (MSRB1), йодтирониндейодиназы (DIO) 1–3 и селенофосфатсинтаза-2 (SEPHS2) влияют на иммунные функции. Кроме того, неферментативный селенопротеин K (SELENOK), трансмембранный белок эндоплазматического ретикулума (ЭР), играет важную роль в ЭР, потоке кальция, активации и пролиферации иммунных клеток.

Например, у мышей без SELENOK развитие иммунной системы не пострадало; тем не менее, Ca^{2+} -зависимые функции, такие как пролиферация/миграция Т-лимфоцитов, миграция нейтрофилов и АФК, опосредованные рецептором Fc γ , в макрофагах были снижены.

Добавление селена в основном считается иммуностимулирующим в зависимости от исходного его статуса.

Адекватное или сверхадекватное добавление Se необходимо для регуляции надлежащего иммунного ответа. Например, Se включен в селеноферменты с антиоксидантной функцией (например, GPxs), чтобы катализировать восстановление пероксидов, обеспечивая защиту от АФК. Кроме того, другие селенопротеины, такие как TXNRD и MSRB1, играют существенную роль в регуляции окислительно-восстановительной активности и восстановлении иммунных клеток, поврежденных окислительным стрессом. Например, адекватные уровни Se у здоровых мышей необходимы для стимуляции экспрессии селенопротеинов, интерферона (IFN) γ и интерлейкина (IL)-6.

Кроме того, интервенционное исследование на людях показало, что потребление продуктов, обогащенных Se (200 мкг на порцию в течение 3 дней), повышает уровни интерлейкинов IL-2, IL-4, IL-5, IL-13 и IL-22, что указывает на активированный ответ типа Th₂.

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование химиопрофилактики (группа = 15 человек) показало, что прием селенизированных дрожжей (300 мкг в день⁻¹) подавляет экспрессию генов фактора некроза опухоли (TNF) α и трансформирующего фактора роста (TGF) β ; таким образом, ингибируют эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) в незлокачественной ткани предстательной железы.

Влияние селена на врожденный и адаптивный иммунитет

Se влияет как на врожденную (например, макрофаги и нейтрофилы), так и на адаптивную иммунную систему (например, Т- и В-лимфоциты). Добавление Se к (Se-

дефицитным) макрофагам уменьшает провоспалительность макрофагов, переключая активацию макрофагов с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2. Как следствие, теоретически ожидается, что фенотип M2 макрофагов секретирует противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, подавляющие рост опухоли. Добавление селена также защищает нейтрофилы от эндогенного окислительного стресса. Кроме того, синтез лейкотриена B₄, жизненно важного для хемотаксиса нейтрофилов, нарушается в макрофагах из-за потребления селена.

Концентрации селена в сыворотке были положительно связаны с увеличением количества и активности естественных киллеров (NK) у пожилых людей. Кроме того, потребление Se с пищей усиливало цитотоксические функции NK-клеток у мышей за счет повышенной экспрессии рецепторов IL-2 (IL-2R) на поверхности NK-клеток, что приводило к повышенной литической активности NK-клеток и усиленной пролиферации и клональной экспансии цитотоксических клеток-предшественников. Следовательно, ожидается, что активированные NK-клетки проявляют цитотоксичность в отношении различных неопластических клеток и секретируют иммунорегуляторные цитокины, например, IFN γ и TNF α .

Исследование in vitro показало, что Se может влиять на иммунную функцию, повышая уровни АФК или глутатиона, которые впоследствии активируют внеклеточные сигнально-регулируемые киназы (ERK) и способствуют фагоцитозу антигенов в незрелых дендритных клетках (ДК). Кроме того, экспрессия матриксных металлопротеиназ снижается, чтобы ингибировать хемотаксическую миграцию. Однако избыточная доза селена снижала антиоксидантную активность множества ферментов, участвующих в окислительно-восстановительном контроле, в том числе глутатионпероксидазы (ГП), каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы. Примечательно, что пролонгированные Se-опосредованные АФК либо способствуют стимуляции иммунного ответа (в основном через ДК), либо снижают эффекторные функции и компоненты противоопухолевого иммунитета, например, цитотоксических Т-лимфоцитов. Прием селена влияет на активацию и функции Т- и В-лимфоцитов. Например, лимфоциты менее способны к пролиферации в ответ на митогены из-за Se-дефицита. В моделях на мышах диета, обогащенная селеном, изменила баланс Т-хелперов (Th)1/Th2 в сторону фенотипа Th1, повысив уровни IFN γ .

Потребление Se также влияет на гуморальный иммунитет; например, титры иммуноглобулинов (Ig)G и IgM, секретируемых В-лимфоцитами, снижаются из-за дефицита селена у людей. В целом, влияние селена на иммунную систему многофакторно, т.е. модулирует цитокины, макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Se необходим для оптимальной иммунной функции и многие исследования показали значение Se для иммунного ответа на уровне питания, особенно при вирусной инфекции. Иммуностимулирующие эффекты добавок селена также могут быть механизмом, с помощью которого селен снижает заболеваемость раком и смертность от него; однако в ограниченных исследованиях изучалась связь Se и противоракового иммунитета. В частности, механизмы того, как Se влияет на иммунную систему и иммунитет к раку еще полностью не изучены.

Селен влияет на иммунные клетки при раке

В ТМЕ (tumor microenvironment) иммуносупрессивные и опухолевые клетки высвобождают факторы, способствующие развитию опухоли, такие как IL-1, IL-8, TNF α , TNF β , TGF β и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), перепрограммируя функцию макрофагов и поляризацию в сторону противовоспалительной и проопухолевой идентичности, т.е. ТМЕ действует иммунодепрессивным образом, меняя баланс макрофагов с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительные ассоциированные с опухолью макрофаги (ТАМ) фенотипа M2. Во многих опухолях общая масса опухоли состоит на 10-50% из ТАМ, что способствует росту опухоли и ангиогенезу.

Примечательно, что добавление селена воздействует как на врожденные иммунные клетки (включая нейтрофилы, макрофаги и НК-клетки), так и на адаптивные иммунные клетки, особенно Т-лимфоциты в ТМЕ.

Макрофаги

Потребление Se увеличивает макрофаги M1 с противоопухолевой активностью в ТМЕ. Показано, что наночастицы селена (SeNP) в фармакологических дозах индуцируют образование АФК, экспрессию рецепторов слияния (CD47 и CD172 α), молекул адгезии (CD54 и ICAM-1) и образование макрофагальных поликарионов на ТАМ; таким образом, индуцируя противоопухолевую функцию ТАМ и ингибируя пролиферацию опухолевых клеток.

нейтрофилы

Более высокий статус Se увеличивает количество нейтрофильных клеток у пациентов с лейкемией, лимфомой, крупными опухолями и нейтропенией.

НК-клетки

Se усиливает литическую активность и цитотоксичность НК-клеток. Например, механические исследования показали, что сенсibiliзирующий эффект Se-содержащего рутения зависит от TRAIL/TRAIL-R и Fas/FasL-опосредованной передачи сигналов, которая основана на повреждении ДНК, запускаемом АФК и нижестоящей мутации атаксии-телеангиэктазии (АТМ) и Rad3-связанных (АТР) сигнальных путей. Кроме того, Se подавлял экспрессию HLA-E на злокачественных клетках и повышал экспрессию лигандов NKG2D на НК-клетках. Следовательно, потеря экспрессии HLA-E приводила к повышенной чувствительности опухолевых клеток к CD94/НК-группе 2A-позитивных НК-клеток.

лимфоциты

Se увеличивает пролиферацию и литическую активность CD8⁺ Т-лимфоцитов в отношении опухолевых клеток в доклинических и клинических исследованиях. Кроме того, Se увеличивает уровень экспрессии антигенов МНС-I на раковых клетках *in vitro*, тем самым улучшая их обнаружение и разрушение CD8⁺ Т-лимфоцитами. Кроме того, исследование *in vitro* показало, что метилселениновая кислота, усиленная Т-клетками, опосредует уничтожение клеток рака яичников посредством ингибирования PD-L1 и VEGF.

Селен влияет на цитокины при раке

Статус Se в основном коррелирует с уровнями провоспалительных цитокинов при раке. Например, уровни IFN γ повышались после приема селена. Соотношение IFN γ /IL-4 также увеличилось в сыворотке после перорального введения Se мышам, что указывает на сдвиг баланса в сторону провоспалительных цитокинов. В исследовании **in vitro** метилселениновая кислота ингибировала рост клеток меланомы за счет активации антигена MHC класса I из-за измененного окислительно-восстановительного статуса и путем имитации сигнального пути IFN γ . Кроме того, после приема селенита уровни секреции ИЛ-2 повышались, а экспрессия IL-2R была увеличена на поверхности раковых клеток. Напротив, одно рандомизированное исследование химиопрофилактики показало, что добавление селенометионина снижает уровень IL-2 в сыворотке крови. Затем было высказано предположение, что благоприятное влияние селенометионина на дисплазию пищевода было опосредовано снижением уровня ИЛ-2. После приема селена активировались и другие ключевые провоспалительные сигналы, такие как TNF α , ИЛ-12, IL-1 β , IL-8, NF κ B, селенопротеины K и W1, тогда как экспрессия IL-10 и TGF β были подавлены. После усиления IL-12 и подавления IL-10 можно предположить, что Se влияет на созревание DCs и их способность стимулировать Th1 - иммунный ответ, потому что зрелые DCs высвобождают большие количества IL-12, которые может стимулировать иммунный ответ Th1. Напротив, высвобождение IL-10 блокирует процесс созревания дендритов и, следовательно, ограничивает способность DCs инициировать ответ Th1. Недавно несколько исследований с использованием SeNP продемонстрировали хорошую биосовместимость и потенциал в качестве средства для лечения рака нового поколения из-за меньшей токсичностью по сравнению с обычным селенитом.

Обсуждение: *Поскольку иммунитет онкобольных всегда подавляется, иммуностимулирующие эффекты селена могут снизить риск развития рака.*

Селен в микроокружении опухоли

Механически, TME работает в пользу прогрессии опухоли и ангиогенеза, переключаясь на TAM M2, высвобождая иммуносупрессивные/противовоспалительные факторы, такие как IL-4 и IL-10. Напротив, несколько исследований показали, что добавление селена переключает поляризацию TAM в сторону противоопухолевых провоспалительных макрофагов M1. Соответственно, по-видимому, Se влияет на поляризацию макрофагов при TME противоположно течению бактериальных и вирусных инфекций. Таким образом, необходимо определить, как статус Se влияет на поляризацию макрофагов в TME.

Кроме того, TME содержит большое количество CD4⁺ Т-лимфоцитов, также известных как Т-регуляторные (Treg) клетки, подавляющие противоопухолевый ответ. Два подмножества CD4⁺ Т-лимфоцитов, в том числе Th2 (высвобождающие IL-4, IL-5, IL-13) и Th17 (высвобождающие IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22), связаны с онкогенезом и воспалением. Se, однако, обращает иммуносупрессию в TME в сторону провоспалительного противоопухолевого иммунитета. Например, исследование меланомы и рака молочной железы **in vivo** показало, что более высокое потребление селена приводит к меньшему росту опухоли из-за подавления противоопухолевого

иммунитета, запускаемый индукцией иммунных ответов Th1 и снижением количества супрессорных клеток миелоидного происхождения и CD4⁺ Т-лимфоцитов, т. е. добавление селена отклоняет CD4 + Th2 - иммунитет (аллергическая реакция) на стимуляцию иммунитета Th1, который защищает от рака. Таким образом, повышение типа Th1 в ТМЕ служит основой для клинических исследований по лечению рака соединениями селена. Комбинированная терапия селена с другими методами лечения может быть эффективной, например, сочетание селена и ИЛ-2.

В целом, исследования предоставили частичное представление о влиянии селена на иммунные клетки и воспалительные сети. Se через селенопротеины регулирует окислительно-восстановительный гомеостаз и пути воспаления в клетках. Следовательно, Se может влиять на взаимодействие опухолевых и иммунных клеток.

Se, как антиоксидант, потенциально может повысить эффективность терапии CAR Т-клетками в комбинированном режиме, защищая CAR Т-клетки от окислительного повреждения.

Бимодальное действие селена

Роль Se как антиоксиданта или токсического прооксиданта широко обсуждается. Se может действовать как прооксидант и антиоксидант в клетках. Например, дефицит Se может привести к окислительному стрессу из-за снижения уровня селенопротеинов, таких как GPx и TXNRD. Напротив, высокие дозы селена могут вызвать окислительно-восстановительный сдвиг за счет окисления, образования связей тиоловых групп белка и повышения образования АФК, что приводит к гибели клеток.

В целом, химиопрофилактические эффекты селена в основном опосредованы антиоксидантной функцией селеноферментов, таких как GPxs и TXNRDs. Кроме того, повышенное содержание селена в пище увеличивает экспрессию некоторых селенопротеинов. Например, Т-лимфоциты мышей демонстрировали более высокую активность GPx1 и TXNRD1 с более высоким статусом Se. Кроме того, экспрессия генов регуляторов/медиаторов воспаления, включая Akt, IL-1, NF-κB и TNFα, коррелирует с Se-статусом. Поскольку TXNRD1 способствует максимальной ДНК-связывающей активности NF-κB, можно предположить, что Se может активировать NF-κB и последующие воспалительные пути за счет повышенной активности антиоксидантных селенопротеинов. Кроме того, умеренное образование АФК приводит к прогрессированию рака через сигнальные пути (например, PI3/Akt/mTOR, PTEN, MAPK и VEGF/VEGFR). Напротив, высокая генерация АФК ослабляет прогрессирование рака, инициируя апоптоз **посредством** активации пути NF-κB путем нацеливания на вышестоящие киназы (например, IKK, NIK и Akt), которые впоследствии запускают секрецию провоспалительных цитокинов. На сегодняшний день несколько химиотерапевтических препаратов для лечения рака, например, доксорубицин (адриамицинTM), использовались для индукции апоптоза посредством образования АФК.

Следует отметить, что цитотоксический механизм и экспрессия цитокинов при раке могут следовать аналогичной схеме после лечения фармакологическими дозами Se. Таким образом, Se, либо в качестве антиоксиданта, либо в качестве прооксиданта,

теоретически может вызвать провоспалительный ответ в клетке посредством активации NF-κB. Однако необходимы новые исследования, чтобы обнаружить пути, участвующие в активации NF-κB с помощью Se.

Сильные стороны и ограничения: будущие исследования

При анализе результатов исследований рака на грызунах необходимо учитывать множество факторов, включая штамм, тип рака и иммунный статус грызунов, дозировку и форму соединения Se, а также конечные точки анализа. Таким образом, создание новых моделей ксенотрансплантатов и гуманизированных мышинных моделей может ускорить исследования *in vivo* в будущем.

Мысль о том, что потребление селена может быть использовано для укрепления иммунной системы при лечении рака, высказывалась ранее, показывая, что добавка селена смягчает нейтропению у пациентов, страдающих лейкемией/лимфомами и солидными опухолями; однако прямое влияние селена на опухоли у человека и, в частности, влияние селена на иммунитет менее ясно, т. е. с клинической точки зрения трудно отличить прямое влияние селена на рост опухолей от его влияния на Иммунитет к раку.

Несмотря на многообещающие эффекты селена при раке, широкомасштабное применение добавок селена для повышения иммунитета среди населения в целом еще не получило поддержки научного консенсуса. Потому что до сих пор неясно, почему на все иммунные реакции неодинаково влияет повышение статуса Se. Таким образом, следующим рациональным шагом исследования должно быть выявление окислительно-восстановительного восприятия, сигнальных путей, фолдинга белков, эпигенетического позиционирования и функций иммунных клеток, регулируемых Se.

Чтобы приписать соответствующую дозу добавок селена необходимо оценить исходный статус селена у отдельных лиц в популяциях. В этом смысле добавки с селеном можно назначать в виде персонализированных лекарств. Кроме того, побочные эффекты длительного приема селена следует оценивать до проведения клинических испытаний. Например, вместо системного приема селена могут быть разработаны новые составы добавок для местного действия селена в опухоли, то есть новые составы, такие как SeNP, которые могут снизить дозировку Se и свести к минимуму развитие неблагоприятных побочных эффектов, например нарушение метаболизма глюкозы. Например, Лю и др. , (2020) продемонстрировали *in vivo* доказательства того, что совместное лечение SeNP с клетками СИК может представлять собой эффективную иммунотерапию рака с клиническим применением в будущем; однако сначала следует оценить безопасность таких наночастиц для применения у людей.

Заключительные замечания:

Se обладает бимодальным биологическим действием в зависимости от концентрации. В низких пищевых дозах Se действует как антиоксидант в виде селенопротеинов, удаляя АФК, поддерживая рост развитие клеток; в то время как в более высоких фармакологических дозах Se действует как прооксидант, генерирующий АФК и вызывающий гибель клеток. Исследования проводились в основном о пользе потребления селена для снижения риска заболеваемости раком на уровне питания; однако исследований на изучение влияния фармакологических доз и добавок

Se на рак немного. В частности, влияние Se на иммунитет против рака в основном игнорируется и требует большего внимания в будущем, потому что Se широко известен как важный элемент для регуляции иммунных функций посредством антиоксидантной активности селенопротеинов. защита иммунных клеток от окислительного стресса. До сих пор исследования, в которых изучалось влияние селена на уровне питания на противораковый иммунитет, показывают, что селен, вероятно, действует как иммуностимулирующее, то есть обращает иммуносупрессию в ТМО в сторону противоопухолевого иммунитета путем активации иммунных клеток (например, CD8⁺, Т-лимфоцитов, макрофагов M1, повышенного количества нейтрофилов и активированных цитотоксических NK-клеток) и высвобождения провоспалительных цитокинов (например, IFN γ и TNF α). В будущем необходимы более подробные исследования для выяснения путей, иммунных клеток и цитокинов, участвующих в иммуностимуляции селена при ТМЕ, особенно на клинической и фармакологической стадиях. Такие знания об иммуностимулирующих эффектах селена могут быть многообещающими для разработки комбинированной терапии с использованием соединений селена и других методов (например, иммунотерапии) для снижения побочных эффектов и повышения эффективности лечения.

Литература:

1. Whanger P.D. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr.* 2007; 91: 11
2. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metall : integrated biometal science.* 2014; 6: 25-54
3. Finley J.W. Bioavailability of selenium from foods. *Nutr Rev.* 2006; 64: 146-151
4. Avery J.C., Hoffmann P.R. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients.* 2018; 10
5. Jones G.D., Droz B., Greve P., Gottschalk P., Poffet D., McGrath S.P. et al. Selenium deficiency risk predicted to increase under future climate change. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114: 2848-2853
6. Marchetti C., Palaia I., Giorgini M., De Medici C., Iadarola R., Vertechy L. et al. Targeted drug delivery via folate receptors in recurrent ovarian cancer: a review. *OncoTargets Ther.* 2014; 7: 1223-1236
7. Lee K.H., Jeong D. Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: the selenium paradox (Review). *Mol Med Rep.* 2012; 5: 299-304
8. Selenius M., Rundlof A.K., Olm E., Fernandes A.P., Bjornstedt M. Selenium and the selenoprotein thioredoxin reductase in the prevention, treatment and diagnostics of cancer. *Antioxidants Redox Signal.* 2010; 12: 867-880
9. Misra S., Boylan M., Selvam A., Spallholz J.E., Björnstedt M.J.N. Redox-active selenium compounds—from toxicity and cell death to cancer treatment. vol. 7. 2015: 3536-3556
10. Razaghi A., Zickler A.M., Spallholz J., Kirsch G., Bjornstedt M. Selenofolate inhibits the proliferation of IGROV1 cancer cells independently from folate receptor alpha. *Heliyon.* 2021; 7e07254
11. Barger J.L., Kayo T., Pugh T.D., Vann J.A., Power R., Dawson K. et al.

- Gene expression profiling reveals differential effects of sodium selenite, selenomethionine, and yeast-derived selenium in the mouse. *Genes Nutr.* 2012; 7: 155-165
12. Burk R.F., Norworthy B.K., Hill K.E., Motley A.K., Byrne D.W. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 804-810
 13. Hoffmann P.R. Mechanisms by which selenium influences immune responses. *Arch Immunol Ther Exp.* 2007; 55: 289-297
 14. Wallenberg M., Misra S., Bjornstedt M., Selenium cytotoxicity in cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 114: 377-386
 15. Reid M.E., Duffield-Lillico A.J., Garland L., Turnbull B.W., Clark L.C., Marshall J.R. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 1285-1291
 16. Ujii S., Kikuchi H. The relation between serum selenium value and cancer in Miyagi, Japan: 5-year follow up study. *Tohoku J Exp Med.* 2002; 196: 99-109
 17. Pietrzak S., Wojcik J., Scott R.J., Kashyap A., Grodzki T., Baszuk P. et al. Influence of the selenium level on overall survival in lung cancer. *J Trace Elem Med Biol.* 2019; 56: 46-51
 18. Bjornstedt M., Kumar S., Holmgren A. Selenodiglutathione is a highly efficient oxidant of reduced thioredoxin and a substrate for mammalian thioredoxin reductase. *J Biol Chem.* 1992; 267: 8030-8034
 19. Bjornstedt M., Kumar S., Holmgren A. Selenite and selenodiglutathione: reactions with thioredoxin systems. *Methods Enzymol.* 1995; 252: 209-219
 20. Bjorkhem-Bergman L., Jonsson K., Eriksson L.C., Olsson J.M., Lehmann S. Paul C. et al. Drug-resistant human lung cancer cells are more sensitive to selenium cytotoxicity. Effects on thioredoxin reductase and glutathione reductase. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63: 1875-1884
 21. Olm E., Fernandes A.P., Hebert C., Rundlöf A.-K., Larsen E.H., Danielsson O. et al. Extracellular thiol-assisted selenium uptake dependent on the xc cystine transporter explains the cancer-specific cytotoxicity of selenite. vol. 106. 2009: 11400-11405
 22. Olm E., Jonsson-Videsater K., Ribera-Cortada I., Fernandes A.P., Eriksson L.C., Lehmann S., et al. Selenite is a potent cytotoxic agent for human primary AML cells. *Cancer Lett.* 2009; 282: 116-123
 23. Brodin O., Eksborg S., Wallenberg M., Asker-Hagelberg C., Larsen E.H., Mohlkert D. et al. Pharmacokinetics and toxicity of sodium selenite in the treatment of patients with carcinoma in a phase I clinical trial: the SECAR study. *Nutrients.* 2015; 7: 4978-4994
 24. Gladyshev V.N., Arner E.S., Berry M.J., Brigelius-Flohe R., Bruford E.A., Burk R.F. et al. Selenoprotein gene nomenclature. *J Biol Chem.* 2016; 291: 24036-24040
 25. Arthur J.R., McKenzie R.C., Beckett G.J. Selenium in the immune system. *J Nutr.* 2003; 133: 1457S-1459S
 26. Marciel M.P., Hoffmann P.R. Molecular mechanisms by which selenoprotein K regulates immunity and cancer. *Biol Trace Elem Res.* 2019; 192: 60-68
 27. Lu J., Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem.* 2009; 284: 723-727

28. Carlisle A.E., Lee N., Matthew-Onabanjo A.N., Spears M.E., Park S.J. Youkana D. et al. Selenium detoxification is required for cancer-cell survival. *Nat Metab.* 2020; 2: 603-611
29. Kryukov G.V., Castellano S., Novoselov S.V., Lobanov A.V., Zehtab O., Guigo R. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science.* 2003; 300: 1439-1443
30. Verma S., Hoffmann F.W., Kumar M., Huang Z., Roe K., Nguyen-Wu E. et al. Selenoprotein K knockout mice exhibit deficient calcium flux in immune cells and impaired immune responses. *J Immunol.* 2011; 186: 2127-2137
31. Ma C., Hoffmann P.R., Selenoproteins as regulators of T cell proliferation, differentiation, and metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2021; 115: 54-61 Bentley-Hewitt K.L., Chen R.K., Lill R.E., Hedderley D.I., Herath T.D., Matich A.J., et al. Consumption of selenium-enriched broccoli increases cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated ex vivo, a preliminary human intervention study. *Mol Nutr Food Res.* 2014; 58: 2350-2357
32. Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R., The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants Redox Signal.* 2012; 16: 705-743
33. Tsuji P.A., Carlson B.A., Anderson C.B., Seifried H.E., Hatfield D.L., Howard M.T., Dietary selenium levels affect selenoprotein expression and support the interferon-gamma and IL-6 immune response pathways in mice. *Nutrients.* 2015; 7: 6529-6549
34. Kok D.E., Kiemeny L.A., Verhaegh G.W., Schalken J.A., van Lin E.N., Sedelaar J.P. et al. A short-term intervention with selenium affects expression of genes implicated in the epithelial-to-mesenchymal transition in the prostate. *Oncotarget.* 2017; 8: 10565-10579
35. Vunta H., Belda B.J., Arner R.J., Channa Reddy C., Vanden Heuvel J.P., Sandeep Prabhu K. Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52: 1316-1323
36. Saqib U., Sarkar S., Suk K., Mohammad O., Baig M.S., Savai R. Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation. *Oncotarget.* 2018; 9: 17937-17950
37. Kose S.A., Naziroglu M. Selenium reduces oxidative stress and calcium entry through TRPV1 channels in the neutrophils of patients with polycystic ovary syndrome. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 158: 136-142
38. Ravaglia G., Forti P., Maioli F., Bastagli L., Facchini A., Mariani E., et al. Effect of micronutrient status on natural killer cell immune function in healthy free-living subjects aged ≥ 90 y. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 590-598
39. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Wishe H.I., Cohen M.W., Stotzky G. Supplementation with selenium augments the functions of natural killer and lymphokine-activated killer cells. *Biol Trace Elem Res.* 1996; 52: 227-239
40. Morvan M.G., Lanier L.L., NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16: 7-19
41. Xia H., Zhang L., Dai J., Liu X., Zhang X., Zeng Z. et al. Effect of selenium and peroxyntirite on immune function of immature dendritic cells in humans. *Med Sci Monit.* 2021; 27e929004

42. Zhang Q., Chen L., Guo K., Zheng L., Liu B., Yu W., et al. Effects of different selenium levels on gene expression of a subset of selenoproteins and antioxidative capacity in mice. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 154: 255-261
43. Mak T.W., Grusdat M., Duncan G.S., Dostert C., Nonnenmacher Y., Cox M., et al. Glutathione primes T cell metabolism for inflammation. *Immunity.* 2017; 46: 675-689
44. Hoffmann F.W., Hashimoto A.C., Shafer L.A., Dow S., Berry M.J., Hoffmann P.R., Dietary selenium modulates activation and differentiation of CD4+ T cells in mice through a mechanism involving cellular free thiols. *J Nutr.* 2010; 140: 1155-1161
45. Gautam P.K., Kumar S., Tomar M.S., Singh R.K., Acharya A., Kumar S. et al. Selenium nanoparticles induce suppressed function of tumor associated macrophages and inhibit Dalton's lymphoma proliferation. *Biochem Biophys Rep.* 2017; 12: 172-184
46. Liang P., Qian D., Zhenfeng G., Yongyi C., Yi S., Liang L., Biological selenium nanoparticles modify immune responses of macrophages exposed to bladder tumor antigens. *J Cluster Sci.* 2020
- Rocha K.C., Vieira M.L., Beltrame R.L., Cartum J., Alves S.I., Azzalis L.A., et al. Impact of selenium supplementation in neutropenia and immunoglobulin production in childhood cancer patients. *J Med Food.* 2016; 19: 560-568
47. Masri D.S., Microquantity for macroquality: case study on the effect of selenium on chronic neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33: e361-e362
48. Radhakrishnan N., Dinand V., Rao S., Gupta P., Toteja G.S., Kalra M., et al. Antioxidant levels at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Indian J Pediatr.* 2013; 80: 292-296
49. Petrie H.T., Klassen L.W., Klassen P.S., O'Dell J.R., Kay H.D., Selenium and the immune response: 2. Enhancement of murine cytotoxic T-lymphocyte and natural killer cell cytotoxicity in vivo. *J Leukoc Biol.* 1989; 45: 215-220
50. Lai H., Zeng D., Liu C., Zhang Q., Wang X., Chen T., Selenium-containing ruthenium complex synergizes with natural killer cells to enhance immunotherapy against prostate cancer via activating TRAIL/FasL signaling. *Biomaterials.* 2019; 219: 119377
51. Rohr-Udilova N., Bauer E., Timelthaler G., Eferl R., Stolze K., Pinter M., et al. Impact of glutathione peroxidase 4 on cell proliferation, angiogenesis and cytokine production in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2018; 9: 10054-10068
52. Enqvist M., Nilsson G., Hammarfjord O., Wallin R.P., Bjorkstrom N.K., Bjornstedt M., et al. Selenite induces posttranscriptional blockade of HLA-E expression and sensitizes tumor cells to CD94/NKG2A-positive NK cells. *J Immunol.* 2011; 187: 3546-3554
53. Hagemann-Jensen M., Uhlenbrock F., Kehlet S., Andresen L., Gabel-Jensen C., Ellgaard L., et al. The selenium metabolite methylselenol regulates the expression of ligands that trigger immune activation through the lymphocyte receptor NKG2D. *J Biol Chem.* 2014; 289: 31576-31590
54. Liu T., Xu L., He L., Zhao J., Zhang Z., Chen Q., et al. Selenium nanoparticles regulates selenoprotein to boost cytokine-induced killer cells-based cancer immunotherapy. *Nano Today.* 2020; 35: 100975

55. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M. Effect of selenium on the immunocompetence of patients with head and neck cancer and on adoptive immunotherapy of early and established lesions. *BioFactors* (Oxford, England). 2001; 14: 161-168
56. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Glickman R., Schneider K., Rothstein S., Cooper J., et al. Selenium and immunocompetence in patients with head and neck cancer. *Biol Trace Elem Res*. 2000; 73: 97-111
57. Kiremidjian-Schumacher L., Roy M., Wishe H.I., Cohen M.W., Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res*. 1994; 41: 115-127
58. Chen Q., Liu T., Chen S., Luo Y., Ma M., Xue F., et al. Targeted therapeutic-immunomodulatory nanoplatform based on noncrystalline selenium. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019; 11: 45404-45415
59. Lennicke C., Rahn J., Bukur J., Hochgrafe F., Wessjohann L.A., Lichtenfels R., et al. Modulation of MHC class I surface expression in B16F10 melanoma cells by methylseleninic acid. *OncoImmunology*. 2017; 6e1259049
60. Nair D., Radestad E., Khalkar P., Diaz-Argelich N., Schroder A., Klynning C., et al. Methylseleninic acid sensitizes ovarian cancer cells to T-cell mediated killing by decreasing PDL1 and VEGF levels. *Front Oncol*. 2018; 8: 407
61. Roth M.J., Katki H.A., Wei W.Q., Qiao Y.L., Bagni R., Wang G.Q., et al. Serum cytokine analysis in a positive chemoprevention trial: selenium, interleukin-2, and an association with squamous preneoplastic disease. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010; 3: 810-817
62. Meplan C., Johnson I.T., Polley A.C., Cockell S., Bradburn D.M., Commane D.M., et al. Transcriptomics and proteomics show that selenium affects inflammation, cytoskeleton, and cancer pathways in human rectal biopsies. *FASEB J*. 2016; 30: 2812-2825
63. Koller L.D., Exon J.H., Talcott P.A., Osborne C.A., Henningsen G.M. Immune responses in rats supplemented with selenium. *Clin Exp Immunol*. 1986; 63: 570-576
64. Yazdi M.H., Mahdavi M., Varastehmoradi B., Faramarzi M.A., Shahverdi A.R. The immunostimulatory effect of biogenic selenium nanoparticles on the 4T1 breast cancer model: an in vivo study. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 149: 22-28
65. Faghfuri E., Yazdi M.H., Mahdavi M., Sepehrizadeh Z., Faramarzi M.A., Mavandadnejad F., et al. Dose-response relationship study of selenium nanoparticles as an immunostimulatory agent in cancer-bearing mice. *Arch Med Res*. 2015; 46: 31-37
66. Guardado-Félix D., Antunes-Ricardo M., Rocha-Pizaña M.R., Martínez-Torres A.-C., Gutiérrez-Urbe J.A., Serna Saldivar S.O. Chickpea (*Cicer arietinum* L.) sprouts containing supranutritional levels of selenium decrease tumor growth of colon cancer cells xenografted in immune-suppressed mice. *J Funct Foods*. 2019; 53: 76-84
67. Corinti S., Albanesi C., la Sala A., Pastore S., Girolomoni G., Regulatory activity of autocrine IL-10 on dendritic cell functions. *J Immunol*. 2001; 166: 4312-4318

68. Vahidi H., Barabadi H., Saravanan M. Emerging selenium nanoparticles to combat cancer: a systematic review. *J Cluster Sci.* 2019; 31: 301-309
69. Diwakar B.T., Korwar A.M., Paulson R.F., Prabhu K.S. The regulation of pathways of inflammation and resolution in immune cells and cancer stem cells by selenium. *Advances in cancer research: Elsevier*, 2017: 153-172
70. Galli F., Aguilera J.V., Palermo B., Markovic S.N., Nistico P., Signore A. Relevance of immune cell and tumor microenvironment imaging in the new era of immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39: 89
71. Kesarwani P., Al-Khami A.A., Scurti G., Thyagarajan K., Kaur N., Husain S., et al. Promoting thiol expression increases the durability of antitumor T-cell functions. *Cancer Res.* 2014; 74: 6036-6047
72. Broome C.S., McArdle F., Kyle J.A., Andrews F., Lowe N.M., Hart C.A., et al. An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 154-162
73. Heilman J.M., Burke T.J., McClain C.J., Watson W.H., Transactivation of gene expression by NF-kappaB is dependent on thioredoxin reductase activity. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 1533-1542
74. Aggarwal V., Tuli H.S., Varol A., Thakral F., Yerer M.B., Sak K., et al. Role of reactive oxygen species in cancer progression: molecular mechanisms and recent advancements. *Biomolecules.* 2019; 9: 735
75. Lingappan K., NF-kappaB in oxidative stress. *Curr Opin Toxicol.* 2018; 7: 81-86
76. Razaghi A., Heimann K., Schaeffer P.M., Gibson S.B. Negative regulators of cell death pathways in cancer: perspective on biomarkers and targeted therapies. *Apoptosis.* 2018; 23: 93-112
77. Pilco-Ferreto N., Calaf G.M. Influence of doxorubicin on apoptosis and oxidative stress in breast cancer cell lines. *Int J Oncol.* 2016; 49: 753-762
78. Roy M., Kiremidjian-Schumacher L., Wishe H.I., Cohen M.W., Stotzky G. Selenium supplementation enhances the expression of interleukin 2 receptor subunits and internalization of interleukin 2. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1993; 202: 295-301
79. Bera S., De Rosa V., Rachidi W., Diamond A.M. Does a role for selenium in DNA damage repair explain apparent controversies in its use in chemoprevention? *Mutagenesis.* 2013; 28: 127-134
80. Маллаходжаев А., Юсупов Б., Саидмуродов М., and Жамалова Ф. А. “Селен И Его Соединения, Метаболизм И Участие В Функциях Организма”. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 3, no. 2 (April 15, 2022): 351-364.